UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 128

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU RACHITISME RÉNAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 23 juillet 1945

PAR

Françoise-Josette CHARRON

née BORCHARD

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX

Née à Bordeaux (Gironde), le 10 novembre 1920

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur..... *Juges*

BROUSTET, agrégé..... *Juges*

POUYANNE, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

CHARRON (Françoise-Josette), née **BORCHARD**

Contribution à l'étude du rachitisme rénal. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 60 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 128.)

CHARRON (Françoise-Josette), née **BORCHARD**

Contribution à l'étude du rachitisme rénal. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 60 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 128.)

CHARRON (Françoise-Josette), née **BORCHARD**

Contribution à l'étude du rachitisme rénal. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 60 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 128.)

CHARRON (Françoise-Josette), née **BORCHARD**

Contribution à l'étude du rachitisme rénal. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 60 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 128.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 – N° 128

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU RACHITISME RÉNAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 23 juillet 1945

PAR

Françoise-Josette CHARRON

née BORCHARD

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX

Née à Bordeaux (Gironde), le 10 novembre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur.....

BROUSTET, agrégé..... *Juges*

POUYANNE, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — **ASSESSEUR** : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL,
PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	N...

	MM.
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

MM. PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD, N..., N..., N..., BROUSTET, N..., SARIC, DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR

	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON MARI

A MA SŒUR ANNE BORCHARD

INTERNE DES HÔPITAUX

En remerciement pour l'exemple d'énergie et de persévérance dans l'effort qu'elle nous a toujours donné.

A MES AMIS ET MES CAMARADES DE L'EXTERNAT

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BENTÉGEAT

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CROIX DE GUERRE 1939-40

Qui nous a prodigué ses conseils et son amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE VERGER

MÉDECIN DES HÔPITAUX

En remerciement pour l'aide et la direction qu'il nous a apportées dans l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Vous nous avez donné le sujet de cette thèse. Pendant deux ans passés dans votre service, nous avons largement profité de votre enseignement. L'atmosphère sympathique que vous y créez a contribué pour beaucoup à nous orienter vers la pédiatrie.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPÉRIÉ

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
RACHITISME RÉNAL

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le Service de Clinique médicale des enfants du Professeur Fontan, un cas de rachitisme rénal avec nanisme chez une enfant de douze ans. Ceci est une maladie relativement assez rare, malgré que les observations soient plus nombreuses ces dernières années.

Le cas que nous avons observé nous a paru particulièrement intéressant : il s'agissait en effet d'une fillette qui présentait une néphrite chronique sévère, accompagnée de troubles osseux datant exactement de l'apparition des troubles rénaux. Cette néphrite chronique trouvait son origine dans un épisode néphritique aigu datant de deux ans auparavant, consécutif à un impétigo.

Au cours de ce travail, d'autres observations originales ont été mises à notre disposition, et nous tenons ici à remercier particulièrement M. le Professeur Dupérié, qui nous a donné une observation de rachitisme rénal chez une adulte dont la néphrite, latente pendant très longtemps, a été brusquement aggravée par une syphilis; M. le Professeur agrégé Broustet, qui nous a autorisé à utiliser ici une observation privée chez un enfant de treize ans; M. le Professeur agrégé Pouyanne, qui nous a permis d'aller

examiner dans son service un enfant de seize ans entré pour un *genu valgum* récidivant.

Nous soulignerons surtout dans ce travail les points de vue étiologique et pathogénique, car il nous a semblé que, malgré leur diversité, c'était surtout sur ces points-là que nos malades présentaient un intérêt réel.

DESCRIPTION CLINIQUE

Cette affection, connue assez tardivement en France, a été d'abord étudiée et isolée dans les pays de langue anglaise; le cas initial est rapporté par Goodhart en 1872, d'autres cas par Lucas et Cooley en 1883, par Hellendall en 1897, par Sawyer et Nettleship en 1903, par Fletcher en 1911. Depuis, les observations sont nombreuses. En France, le premier cas est signalé par Hutinel et Harvier en 1912, mais le syndrome bien complet est surtout connu depuis 1926 avec les travaux d'Apert, puis de Sendrail à Toulouse, de R. Debré, J. Marie et leurs collaborateurs (thèse de M[lle] Jammet en 1936). A l'étranger, les travaux récents les plus importants datent de 1927 avec Parsons, Teal et Hunt, et de 1933 avec Mitchell. Nous signalerons aussi les travaux de de Toni et de Fanconi qui ont décrit un syndrome se rapprochant beaucoup du rachitisme rénal typique, mais différent par certains côtés et que, à l'heure actuelle, on tend à englober dans les formes cliniques de ce dernier.

Début de la maladie

Ce début est particulièrement insidieux. La maladie s'installe sans bruit et évolue lentement et progressivement. Souvent, elle n'est reconnue qu'entre six et dix ans ou plus tard.

L'enfant se présente tantôt comme un nain, tantôt comme un rachitique, toujours chétif mais non malade. Aucun symptôme n'attire l'attention sur le système urinaire.

Le plus souvent, un interrogatoire minutieux permet de retrouver des troubles très précoces, soit une lenteur de la croissance, soit une polydipsie ou une polyurie. Beaucoup de ces enfants avaient un poids inférieur à la normale dès la naissance. La croissance dans les deux premières années est souvent difficile, avec retard pondéral et statural, retard de la dentition, retard de l'apparition de la station assise et de la marche. La polyurie et la polydipsie sont parfois observées dans la première année de la vie (Hunt, Price et Davie, Barber). La soif peut attirer l'attention, surtout au moment du sevrage, l'enfant refusant tout repas épais. L'éveil peut être donné seulement par une pollakiurie ou la persistance anormale d'une énurésie nocturne et diurne.

Ces symptômes, datant de la première enfance, demeurent parfois isolés pendant longtemps. On pense alors à un diabète insipide et à un nanisme hypophysaire, mais, à l'opposé de ce qui existe dans ce cas, on trouve une déficience rénale profonde.

Signes rénaux et urinaires

C'est un tableau de néphrite sèche azotémique, non hypertensive, d'un type bien spécial. La lésion rénale peut demeurer très longtemps remarquablement silencieuse et n'être découverte que lorsque l'insuffisance rénale est déjà profonde : un coma azotémique mortel, lors d'une intervention orthopédique pour un rachitisme tardif, peut en être la première manifestation.

L'examen systématique des urines lors d'une maladie infectieuse découvre parfois l'albuminurie révélatrice.

La soif vive pousse l'enfant à boire les liquides les plus variés : eau du bain, eau de la chasse à eau, bocal de poissons rouges, etc. La réduction des boissons entraîne un grand malaise.

Les urines des vingt-quatre heures sont toujours abondantes et peuvent réaliser de grandes polyuries. Elles

oscillent en général entre 1.500 et 3.000 cm³. Parallèlement, la densité urinaire est basse : 1003 - 1006.

Cette polyurie n'est que très rarement modifiée par les extraits hypophysaires (Chown et Lee, 1937).

Le syndrome urinaire peut se réduire à cette polyurie.

L'albuminurie peut manquer pendant longtemps au cours de l'évolution (Apert et Baillet).

Elle se retrouve d'ordinaire à l'état de traces ou oscille entre 0,50 g. et 1 g. Elle atteint rarement des valeurs plus élevées et parfois seulement à la période terminale (Garot : 3,25 g.; Apert et Baillet : 4,60 g.).

A l'examen microscopique, on constate quelquefois la présence intermittente de cylindres granuleux et, un peu plus fréquemment, des hématuries microcopiques; mais les unes et les autres font le plus souvent défaut.

Par contre, on trouve assez fréquemment une pyurie qui traduit une infection des voies urinaires, accompagnée de signes infectieux. Cette suppuration peut masquer la néphrite. Sa chronicité chez l'enfant est toujours la conséquence d'une malformation des voies urinaires.

Ces malformations sont retrouvées dans un grand nombre de cas : la plus fréquente est la dilatation des uretères; mais tous les segments de l'arbre urinaire peuvent être atteints.

On n'observe pas d'œdèmes, si ce n'est parfois une légère bouffissure de la face ou un épisode œdémateux transitoire.

Le syndrome cardio-vasculaire est très peu marqué; la tension artérielle est normale, en dehors de quelques exceptions. Les signes oculaires sont rares ou tardifs : rétinite du type brightique avec baisse de l'acuité visuelle ou seulement découverte d'examen.

Le syndrome azotémique se réduit le plus souvent à l'élévation du taux de l'urée sanguine, qui est constante. Elle est souvent élevée dès le premier examen et l'on est surpris de constater, chez un enfant en apparence indemne de toute lésion rénale, une azotémie atteignant parfois ou dépassant 1 gramme. Ces azotémies, parfaitement latentes,

peuvent persister des années sans grandes modifications et sont compatibles avec de longues survies. Leur marche est très lentement progressive et, sous l'influence du repos et d'une diététique appropriée, des rémissions, toujours temporaires et partielles, peuvent s'observer.

A l'azotémie se joint une anémie constante, souvent importante, au voisinage de deux millions de globules rouges. Le teint est spécial, à la fois blême et jaunâtre, avec des aires de pigmentation brunâtre, surtout aux parties découvertes. On ne trouve pas de signes de la série hémogénique ou hémophilique. C'est seulement à la période terminale que l'on peut voir apparaître des taches de purpura.

L'exploration fonctionnelle des reins montre une insuffisance fonctionnelle très importante :

La diminution du pouvoir concentrateur du rein rend compte de la polyurie et de son rôle compensateur.

La constante d'Ambard s'est montrée toujours très élevée.

La phénol-sulfone-phtaléine donne une élimination de 10 à 5 p. 100 dans la plupart des cas.

En même temps que l'urée, tous les corps azotés sont retenus : azote total non protéique, acide urique, créatinine; la rétention chlorée sèche a été signalée, mais Schœnthal et Burpee ont trouvé au contraire de la chloropénie. La réserve alcaline, dans les cas où elle a été mesurée, s'est montrée presque toujours abaissée avec même parfois une modification du pH sanguin vers l'acidose.

Schœnthal et Burpee ont obtenu une amélioration des signes cliniques en réduisant l'acidose par le bicarbonate de soude.

Les albumines sanguines sont en général peu modifiées; le rapport sérine/globuline est normal.

La calcémie est abaissée dans les cas typiques et la phosphorémie élevée, mais elles peuvent être normales ou toutes les deux augmentées (Price et Davie), ou diminuées (Chown et Lee). Pas de tétanie, sans doute grâce à l'acidose

qui favorise l'ionisation du calcium. Les phosphatases peuvent être augmentées.

Nanisme et rachitisme

La croissance se ralentit peu à peu puis s'arrête complètement; cet arrêt peut être assez brusque pour que l'on puisse préciser l'année.

Le nanisme reste dans l'ensemble proportionné et harmonieux, du type Lorrain, c'est-à-dire que le retard du poids et de la taille sont parallèles. L'infantilisme ne peut s'associer au nanisme lorsque les enfants atteignent l'âge de la puberté.

En général, on ne relève pas de déficience psychique. Les troubles osseux qui font partie du syndrome sont habituellement d'apparition plus tardive mais peuvent être très précoces.

Le rachitisme tardif est surtout localisé aux membres inférieurs, sous forme de *genu valgum* le plus souvent, avec une incurvation de la diaphyse des os longs, gonflement des poignets et hypotonie musculaire et ligamenteuse.

Dans les formes moins tardives, il ressemble par beaucoup de points au rachitisme de la première enfance.

Au point de vue radiographique, Parsons et Teall décrivent trois types; ils distinguent tout d'abord un type « floride » où les images des épiphyses sont tout à fait comparables à celles du rachitisme évolutif de la première enfance : même élargissement des extrémités, même bouleversement de la ligne d'ossification, le plus souvent incurvée en cupule, ou en S, ou en champignon, mais la décalcification est plus intense et la diaphyse, elle-même intéressée, montre un amincissement de la couche corticale et fréquemment des incurvations.

Dans le type « atrophique », le squelette entier a une apparence fragile, atrophique, ostéoporotique; les os, transparents, tranchent à peine sur les parties molles; le cortex

diaphysaire est mince, les mailles de la trabéculation osseuse sont plus larges et à dessin plus fin, les extrémités sont moins élargies, la ligne épiphysaire est moins bouleversée. Les fractures spontanées de la diaphyse sont fréquentes.

Le troisième type, « laineux », « duveteux », « pointillé », ou en « nid d'abeilles », est considéré comme pathognomonique par Parsons : les extrémités diaphysaires paraissent comme rongées et donnent au premier abord une impression d'ostéomyélite ou de syphilis, mais les lésions s'étendent à la diaphyse, ostéoporotique et décalcifiée.

Le crâne peut aussi présenter un aspect « laineux », les os craniens montrer des amincissements et des épaississements, l'ensemble pouvant ressembler à ce que l'on trouve dans la maladie de Paget (Van Creveld) ; le crâne peut ne trancher qu'à peine sur les parties molles avec un élargissement considérable du diploé : ces images ressemblent à celles de l'ostéose fibro-kystique de Recklinghausen.

Anatomie pathologique

La lésion des reins n'est pas une lésion banale : ce qui domine, c'est l'atrophie des reins faisant penser à une aplasie rénale.

Les lésions rénales sont en général symétriques. Le poids du rein est réduit à 25-40 grammes. Sa surface est irrégulière, chagrinée, d'aspect cicatriciel, avec de petits kystes. La capsule est souvent adhérente.

Le parenchyme est très réduit : la substance rénale n'a souvent qu'un centimètre de large; on ne peut pas toujours reconnaître la limite entre les deux zones, corticale et médullaire. Les artères sont normales.

Histologiquement, on trouve de la sclérose interstitielle, avec hypertrophie considérable et uniforme du tissu conjonctif; c'est une véritable cirrhose rénale. Les glomérules sont étouffés; la capsule de Bowmann n'est pas altérée,

sauf quelques adhérences du bouquet glomérulaire à la capsule. Les lésions des tubes sont importantes : le calibre peut être rétréci, ou oblitéré, ou dilaté par endroits, avec parfois même des formations kystiques. Ils peuvent être obstrués par des débris cellulaires ou des cylindres. Dans quelques cas, on peut trouver une infiltration lipoïdique. On signale parfois une pyélite ou une pyélocystite associée.

Les lésions osseuses sont identiques à celles du rachitisme commun.

Les glandes endocrines, qui malheureusement ont été rarement examinées, peuvent montrer des modifications : on trouve quelques cas d'hyperplasie surrénale, quelques modifications du corps thyroïde.

L'hypophyse est parfois anormale : séparée en *pars nervosa* et *pars glandularis* (Langmead et Orr) ; volumineuse (Shelling et Remsen) avec des zones de nécrose; kystique (Jammet puis Ellis et Evans) ; malformation congénitale portant sur les lobes intermédiaires et postérieurs (Chown) ; éosinophilie (Jammet, Cooley) ; atrophie générale (Roberts). Pour les parathyroïdes, on a trouvé quelques lésions : hypertrophie des quatre glandes sans modifications histologiques (Price et Davie, Shelling et Remsen) ; Smyth, Goldman et Cooley trouvent une hyperplasie diffuse. Langmead et Orr voient une hypertrophie avec lésions analogues à celles trouvées dans la maladie de Recklinghausen.

Evolution

L'affection peut être tolérée très longtemps après l'apparition des premiers symptômes. Cet état est compatible souvent avec une vie sensiblement normale malgré l'hyperazotémie et les déformations osseuses.

Mais la survie de ces petits malades reste pourtant toujours limitée. Les accidents urémiques terminaux peuvent se déclencher, soit spontanément, soit à la suite d'un

traumatisme même minime, d'une fatigue, d'un examen prolongé, d'une intervention chirurgicale.

Malgré l'évolution lente et la longue tolérance, la possibilité d'une issue fatale précipitée menace toujours ces enfants et la mort survient, dans la règle, avant l'âge adulte. Pour Van Creveld, la durée de l'affection ne peut guère dépasser vingt ans.

Formes cliniques

On peut décrire plusieurs formes suivant le groupement des symptômes.

On signale une variété avec hypertension (Débré et Marie) ; une variété avec syndrome néphrotique (Nils Faxen, Lesné, Oberling et Launay).

Mais ce sont surtout les formes endocriniennes qui sont intéressantes :

Forme avec glycosurie ou syndrome de de Toni, Debré, Fanconi. Ce syndrome est caractérisé par l'association de nanisme, de rachitisme et d'une albuminurie avec souvent cylindrurie mais sans azotémie; une instabilité thermique; une hypophosphatémie et des troubles du métabolisme glucidique : une glycosurie avec une glycémie à jeun normale et une courbe d'hyperglycémie provoquée du type diabétique. On signale la fréquence de l'anorexie et de la constipation; possibilité d'hépato-splénomégalie.

L'obésité a été notée dans plusieurs cas, avec ou sans glycosurie (Hutinel et Harvier, Apert, Sendrail et Bézy, R. Debré, J. Marie, Cléret et Messimy).

Un véritable syndrome de calcinose a été observé (Shelling et Remsen, Karelitz et Kolomoyzeff, Lightwood) ; l'intense décalcification du squelette contraste avec les calcifications métastatiques des vaisseaux et des viscères. On peut trouver alors des lésions des parathyroïdes.

D'autres troubles peuvent s'associer au nanisme rénal, telle la cystinurie (Russel et Barrie, Kaufmann et Abder-

halden). Dans divers organes on trouve des dépôts de cystine; parfois des calculs de cystine se constituent.

On trouve aussi, associées à la lésion rénale, des malformations congénitales variées; et ceci a une assez grande signification au point de vue étiologique et pathogénique : lésion congénitale du cœur, angiome du cou, pieds bots, luxation congénitale, rétraction des tendons d'Achille, inégalité des deux membres inférieurs, imperforation anale, déformations craniennes complexes et malformations multiples (Marquezy et Launay).

ÉTIOLOGIE

Nous avons pensé diviser ce chapitre en quatre parties : nous commencerons par étudier le rôle des facteurs héréditaires dans l'étiologie des néphropathies infantiles avec rachitisme, puis, dans cette même étiologie, celui de la syphilis, celui de l'infection, et nous terminerons en exposant la conception moderne du rachitisme rénal, maladie congénitale.

Rôle de l'hérédité

Les facteurs héréditaires semblent jouer un certain rôle dans la production des néphrites chroniques simples comme aussi des néphrites chroniques avec rachitisme.

Beaucoup d'auteurs ont signalé ce fait dans leurs observations :

Kidd rapporte le cas d'une femme de soixante ans qui meurt de néphrite chronique, comme aussi deux de ses frères. Sept des douze enfants de cette femme meurent de la même affection et deux en étaient atteints au moment de l'observation. Au moins deux des petits-enfants sont touchés aussi.

Goodhart, dans sa présentation des maladies chroniques du rein chez l'enfant, rapporte le cas d'un garçon qui meurt à six ans chez lequel on trouve une néphrite chronique interstitielle à l'autopsie; un cousin de six ans et demi est atteint de cette même affection, et un autre enfant de vingt-deux mois dans la même famille.

Glaser signale le cas d'une fille de douze ans chez laquelle l'autopsie révèle une néphrite chronique interstitielle. Sa

mère est morte de néphrite chronique pendant une grossesse et une sœur de deux ans et demi présente les mêmes symptômes.

Taylor observe deux cas de néphrite chronique (un des deux était un rachitisme rénal) dans lesquels un autre enfant de la famille est mort de mal de Bright.

György rapporte le cas d'une fillette de six ans chez laquelle on fait le diagnostic au début de néphrite chronique. D'après l'histoire, il est probable qu'un frère de l'enfant a présenté un rachitisme rénal et est mort par urémie.

Sansinenea et Llombart rapportent le cas de deux sœurs de huit et six ans atteintes toutes les deux de rachitisme rénal typique avec hypotrophie marquée, rachitisme et azotémie respectivement à 3,50 g. et 1,50 g.

Ainsi donc, dans beaucoup de néphropathies de l'enfance avec ou sans rachitisme, la prédisposition familiale est manifeste.

Rôle de la syphilis

On a essayé, par la réaction de Bordet-Wassermann, de prouver que la syphilis est un facteur étiologique important dans certains cas de rachitisme rénal. En France, c'est Hutinel surtout qui a défendu cette hypothèse; la syphilis congénitale peut léser le rein, mais en général cette lésion ne conduit pas à la sclérose. D'ailleurs, la réaction de Bordet-Wassermann a été trouvée négative dans la plupart des cas.

Nobécourt et Martin citent le cas d'un enfant de neuf ans, n'en paraissant que quatre. Une taille de 0 m. 99 et un poids de 13 kg. 500 avec une néphrite chronique azotémique, une hypertrophie staturale et pondérale par syphilis héréditaire. Il présente une albuminurie massive avec azotémie et Bordet-Wassermann positif : on peut dire qu'il s'agit d'un nanisme rénal hérédo-spécifique. Mais ce

fait est exceptionnel et tous les auteurs s'accordent pour dire que la syphilis ne joue qu'un rôle secondaire dans l'étiologie de l'affection qui nous occupe.

Rôle de l'infection

Le rôle de l'infection est difficile à définir dans l'étiologie du rachitisme rénal.

Rarement, pour les classiques, une infection localisée telle qu'une angine, une rhinopharyngite, peut causer une lésion rénale susceptible de produire une néphrite chronique. Certaines infections, la scarlatine et aussi l'impétigo chez l'enfant, se compliquent fréquemment de néphrite aiguë. Mais il serait exceptionnel (Marfan, Bennett) de voir cette néphrite aiguë passer à la chronicité. Mais cette opinion classique ne rallie pas actuellement tous les auteurs et cette possibilité semble être plus fréquente qu'on ne le pensait. L'intervention d'une néphrite azotémique acquise dans l'étiologie du rachitisme rénal, ayant son origine dans une néphrite aiguë plus ou moins ancienne, n'est pourtant qu'exceptionnellement signalée.

On ne trouve que quatre ou cinq cas de ce type dans la littérature et c'est là que réside l'intérêt fondamental de notre observation I, dans laquelle il s'agit bien d'une néphrite chronique d'origine toxi-infectieuse dont l'origine remonte à une néphrite aiguë consécutive à un impétigo deux ans auparavant. De même, dans notre observation II, la néphrite chronique toxi-infectieuse semble certaine, avec la présence de fièvre, d'une albuminurie massive, de cylindrurie et d'hématurie. Brockmann signale un cas dont nous n'avons pu malheureusement joindre la référence.

Cockayne et Lee Lander : une enfant de treize ans a eu une néphrite aiguë en 1928; puis, en 1931, apparition de *genu valgum* et mort; à l'autopsie, on trouve des lésions de néphrite chronique. En outre, hyperphosphatémie à 0,98 g. et hypocalcémie à 0,075.

Bennett : D. W..., une fille de treize ans. A quatre ans, néphrite aiguë postscarlatineuse. Jusqu'à onze ans, elle a eu une assez bonne santé. Il apparaît alors un *genu valgum* accusé. Pas d'œdème; son système cardio-vasculaire est normal; on trouve une légère albuminurie permanente. Traitement par l'huile de foie de morue et le lactate de calcium. Redressement par gouttières. Actuellement, son état est satisfaisant.

Mitchell retrouve seulement dans deux cas une étiologie infectieuse à la néphrite chronique du rachitisme rénal.

Dans quelques cas, il semble évident que l'infection aiguë n'a fait que précipiter ou aggraver les symptômes, en ajoutant à la charge que les reins, déjà malades d'une façon latente, avaient supportée sans trop de difficultés jusque là.

Dans ce chapitre, nous voudrions aussi souligner l'action de l'infection ascendante sur le rein.

On trouve très souvent, chez ces enfants atteints de rachitisme rénal, une pyurie qui peut être soit seulement microscopique et alors sans grande signification, soit très importante et on peut être presque certain de trouver à l'origine une malformation des voies urinaires, dont la plus fréquente est la dilatation des uretères.

On a pu penser que la lésion rénale était due à cette infection ascendante, mais alors les lésions histologiques du rein ne sauraient être si importantes : on trouverait un bassinet dilaté et un rein de taille normale.

Cette infection semble être secondaire à la malformation et ne jouer pour ainsi dire aucun rôle dans l'étiologie de la néphrite.

Sandrail signale un cas avec grosses malformations et infection ascendante :

Garçon venu au monde avec de multiples malformations : extrophie vésicale et épispadias, ectopie testiculaire. Développement normal jusqu'à onze ans. En 1907, il est opéré de la vessie et on obtient une survie prolongée. A sept ans, apparition d'une infection avec fièvre, douleurs lombaires, probable-

ment une pyélonéphrite. Après la cinquième ou sixième année, la croissance se ralentit et de grosses malformations osseuses apparaissent. En 1922, à dix-neuf ans, il pèse 34 kilogrammes et mesure 1 m. 38; cyphose accentuée, front natiforme, bourrelets aux poignets, *genu valgum*, incurvations tibiales, amyotrophies diffuses. Le pubis est glabre. Son intelligence est restée vive. Puis apparition de céphalées et d'amblyopie. On note une albuminurie. Tension artérielle : 19 - 10,5. En août, apparition d'un coma après oligurie et vomissements. L'azotémie est à 3,20 g. Mort.

Dans un cas de Fletcher (*Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1920), il y avait aussi une infection ascendante.

Elliot relate le cas suivant :

Fille de onze ans, présentant un rachitisme rénal typique avec *genu valgum* et des modifications osseuses aux poignets, une albuminurie légère, une azotémie à 0,59 g. Elimination de la phénol-sulfone-phtaléine : 10 p. 100. Elle a présenté une pyélonéphrite à l'âge de dix ans, ses urines sont troubles depuis. Une cystoscopie montre une dilatation des uretères de la grosseur de l'auriculaire. On trouve du pus dans les urines prélevées par cathétérisme. Elle a conservé une pyurie importante à colibacilles jusqu'à sa mort survenue par urémie.

Donc l'infection peut être à l'origine de la lésion rénale par l'intermédiaire d'une néphrite aiguë passée à la chronicité, comme ceci se présente chez nos deux malades des observations I et II, mais ce cas est très rare. Le plus souvent, elle révèle la lésion rénale préexistante en augmentant la charge d'élimination du rein ou, comme l'infection urinaire, elle est une simple complication.

La présence d'une maladie infectieuse dans les antécédents d'un malade atteint de rachitisme rénal ne prouve pas que cette infection ait eu un rôle dans l'établissement de la maladie.

Le rachitisme rénal, maladie congénitale

Chez certains enfants, la lésion rénale peut être très précoce : certains peuvent naître avec des lésions inflammatoires ou destructrices du rein et d'autres acquérir ces lésions dans les premiers jours de la vie.

Les seuls cas que l'on peut retenir sont ceux où une autopsie a été pratiquée, car les signes cliniques sont très difficiles à interpréter justement à cet âge.

D'ailleurs, les examens histologiques du rein pratiqués chez les nourrissons et même chez certains enfants plus grands révèlent d'ordinaire un processus toujours très ancien, en disproportion flagrante avec le jeune âge du sujet.

Arnold rapporte le cas d'un nourrisson qui mourut deux heures et demie après sa naissance et chez qui, à la nécropsie, on trouve un rein kystique avec une surface granulaire qui suggère à l'auteur le diagnostic de néphrite intra-utérine. L'autre rein est hypertrophié.

Hellendall a observé une fille de deux ans, débile congénitale, morte de néphrite chronique :

Cette enfant est restée hypotrophique, ne marche pas, ne parle pas. Seules maladies intercurrentes : pyodermites, rougeole bénigne. On constate chez elle l'existence de soif intense, surtout la nuit. Œdème des pieds, vomissements fréquents. La peau et les muqueuses sont pâles. Le squelette présente des déformations rachitiques. Examen *post mortem* : néphrite interstitielle chronique.

Sequeira a relaté l'observation ci-après :

Garçon de deux ans et dix mois. Nourri au sein jusqu'à quatorze mois. Coqueluche à dix-huit mois. Depuis lors, il présentait une polydipsie et une polyurie avec des urines claires, alcalines, légèrement albumineuses. Il ne prospère pas, pèse 7 kg. 600 et présente un rachitisme évolutif. A l'autopsie : néphrite chronique interstitielle.

Hunt, en 1927, dans son article sur l'infantilisme rénal, cite, entre autres, cette observation :

Un enfant de trois ans qui pèse 7 kg. 600, mesure 76 cm. 6. Il était normal à la naissance. A quinze mois, spasme pylorique. A partir de un an, il est constamment assoiffé, mais anorexique. A deux ans, on note une polyurie et des déformations osseuses. Le traitement est inefficace. Examen des urines : densité = 1008, traces d'albumines, pas de cylindres. Elimination de la phénol-sulfone-phtaléine : 3 p. 100. Calcémie : 96 mg. Phosphatémie : 75 mg. Mort par urémie.

Lightwood, en Angleterre, en 1932, observe ce cas :

Enfant de dix-huit mois prématuré, pesant 1.585 grammes à la naissance, présentant un rachitisme étendu avec pieds bots. Calcium : 120 mg. Phosphore : 72 mg. Urée : 0,77 g.

Mitchell, dans son important article sur la sclérose rénale, présente quelques observations de rachitisme rénal :

Un garçon de dix-huit mois. Il a eu ses premières dents à sept mois et a fait ses premiers pas à un an. Depuis cinq mois, il présente une polyurie et une polydipsie. On trouve chez lui un rachitisme évolutif de la tétanie. Diurèse : 2 litres. Densité des urines = 1002 - 1004. Albumine en petite quantié. Phénol-sulfone-phtaléine : 15 p. 100. Calcémie : 59 - 75 mg. Phosphore : 15 p. 100. Calcémie : 59 - 75 mg. Phosphore : 46 - 72 mg. Urée sanguine : 0,33 - 1,38 g.

Garot a vu parmi plusieurs observations de nourrissons :

Un enfant de vingt-trois mois né à terme, débile, avec un poids inférieur à 2 kilogrammes. Il pèse actuellement 5 kg. 800, mesure 0 m. 66, ne marche pas et ne parle pas. Il a de grosses déformations rachitiques, une albuminurie légère. Urée sanguine : 1,53 g. Phosphore : 75,6 mg. Calcium : 60 mg. Réserve alcaline de 28,6 vol.

Ainsi donc, la néphrite du nanisme rénal peut, comme nous venons de le montrer dans différentes observations,

apparaître de bonne heure et évoquer une origine prénatale.

Mais, tout en étant congénitale, elle peut ne se manifester que plus tard : la lésion n'est pas suffisante pour causer la mort et il reste assez de tissu sain pour assurer une épuration convenable jusqu'à ce que le rein soit plus sollicité ou par une croissance augmentée, ou par l'excrétion de déchets en excès produits par une destruction tissulaire au cours d'une infection ou d'une intoxication endogène ou exogène.

Ce qui paraît le plus important comme preuve de la lésion congénitale, c'est l'aspect absolument spécial de cette néphrite chronique.

La lésion qui domine dans tous les cas observés, c'est l'atrophie rénale. Hutinel l'avait pressenti et décrit sous le nom d'aplasie rénale, mais il croyait à l'origine hérédo-syphilitique, opinion qui est rejetée par les auteurs actuels.

Donc, le nanisme rénal avec rachitisme ne s'associe pas, dans la règle, avec une néphrite banale infectieuse, mais avec une lésion qui impose l'origine congénitale.

Hutinel, à l'autopsie d'un cas typique, trouve deux reins sclérosés de 5 et 6 grammes chez une enfant de seize ans.

Apert trouve tous les organes et glandes normaux. Au niveau du rein : deux reins minuscules, 22 et 23 grammes. La surface est grenue, à grains blanchâtres saillants sur un fond rose. La couche corticale est atrophiée (2 à 3 millimètres), rosée avec un lacis vasculaire rouge. Les pyramides sont très irrégulières. La capsule est fibreuse, très adhérente. Au microscope : glomérules atrophiés, zones de tissu scléreux avec traînées de cellules rondes entre les canalicules dont la lumière est rétrécie, irrégulière, triangulaire ou losangique. Bandes de tissu conjonctif scléreux séparant les tubuli.

Apert et Baillet : chez un enfant hypotrophique avec troubles osseux et azotémie, on trouve à la nécropsie : des reins très petits (29 g. à droite et 22,5 g. à gauche) ; couleur rosée avec arborisations et étoiles vasculaires et saillies mamelonnées; durs, ils crient sous le couteau. La coupe

rencontre des kystes comme des noyaux de cerise (liquide un peu trouble) ; kystes plus petits dans la substance tubulaire (kystes urineux multiples de la néphrite interstitielle). Atrophie de la couche corticale (1-2 mm. d'épaisseur). Stries effacées par la substance pyramidale. Au microscope : transformation fibreuse de la plupart des glomérules, tubuli obstruées par une matière hyaline en certains points; ailleurs, ils sont dilatés, contournés, dentelés, contenant souvent des cellules épithéliales. Zones de petites cellules rondes entre les tubuli ou traînées scléreuses avec çà et là de petites cavités kystiques microscopiques.

Un autre cas d'une fillette présentée comme mixœdémateuse et atteinte d'un rachitisme rénal manifeste :

Anatomie : reins de 20 g., surface rosée avec lacis vasculaire; teinte jaunâtre à la coupe; pas de limite distincte entre la couche pyramidale et la couche corticale. Au microscope : glomérules sains à côté de glomérules atrophiés par la sclérose, bandes fibreuses séparant les tubuli; traînées de cellules rondes.

Lathrop, chez une fille atteinte de rachitisme rénal, trouve à l'autopsie des reins extraordinaires : morceaux de tissu ne ressemblant que vaguement à des reins; capsules adhérentes; architecture méconnaissable; corticale : 3 millimètres. Les reins sont durs, pas d'hémorragies, les parois du bassinet et des uretères sont épaissies ainsi que les parois vésicales. On trouve quelques tubes parfois oblitérés et quelques glomérules, des capillaires dilatés et même télangiectasiques.

Dans notre observation III, on trouve des reins atrophiés dont un pèse 15 grammes, atrophie scléro-adipeuse avec quelques petits kystes, disposition qui semble signer l'origine congénitale de l'affection de cette malade.

Un autre fait s'ajoute à ces constatations pour prouver la nature congénitale de l'affection, c'est l'association fréquente d'autres malformations congénitales et surtout

de malformations urinaires qui sont les plus fréquentes : dilatation des uretères, hydronéphrose, extrophie vésicale (Sendrail), volumineux angiome du cou (James Maxwell), malformations de la hanche, malformations craniennes (Lereboullet), hypospadias (notre observation IV).

Il ressort de cette étude que la lésion rénale qui accompagne le rachitisme rénal est, dans la grande majorité des cas, une lésion congénitale. Cette lésion peut être héréditaire, mais il n'est pas douteux, et nos observations I et II en font foi, que la néphrite chronique en cause peut être acquise, faisant suite à un épisode néphritique aigu d'origine toxi-infectieuse.

Nos malades n'avaient pas été examinés au point de vue rénal avant l'infection en cause; peut-être présentaient-ils déjà des lésions congénitales latentes, et l'infection n'a-t-elle eu chez eux qu'un rôle déclenchant ?

Nous n'avons malheureusement pas pu pratiquer l'autopsie de ces malades et cette question doit ainsi rester sans réponse.

PATHOGÉNIE

Les problèmes pathogéniques soulevés par le rachitisme rénal ne sont aucun vraiment résolus.

Nous nous contenterons ici de rassembler les diverses théories émises et d'en tirer des conclusions qui puissent s'appliquer aux cas que nous présentons.

Nous examinerons d'abord les théories rénales qui ont essayé de montrer que la néphrite chronique avait un rôle essentiel dans le déterminisme des troubles de la croissance et du rachitisme, puis les théories endocriniennes plus récentes qui, actuellement, tendent à faire de la néphrite et du nanisme les conséquences, non nécessairement liées, d'un même dysfonctionnement endocrinien.

De nombreuses hypothèses ont été avancées sans toutefois pouvoir établir avec certitude la filiation pathologique entre l'atteinte rénale et le nanisme. On pense plus généralement que le rachitisme doit être directement secondaire à cette lésion rénale.

Beaucoup de maladies chroniques de l'enfance ou d'hypoplasies d'organes peuvent causer un infantilisme (infantilisme hépatique, intestinal, cardiaque). Millers et Parsons ont ainsi pensé que l'albuminurie et la polyurie pouvaient par leur persistance provoquer des déperditions chimiques génératrices de dystrophies. Mais il semble que cette explication ne soit pas satisfaisante; d'abord, il faudrait une évolution très prolongée et la symptomatologie du rachitisme rénal est parfois complètement réalisée dès les premiers mois de la vie; puis il n'y a pas de parallélisme

entre la gravité de l'atteinte rénale et les troubles du développement, les troubles pondéro-staturaux pouvant apparaître avant que soit décelable aucun trouble rénal.

Brockmann pense à une toxémie. Il voit dans le rachitisme la conséquence directe de la néphrite, le trouble rénal exerçant une action toxique sur les cellules de la zone d'accroissement des os. La nature des produits toxiques est inconnue : ce seraient des produits anormaux du métabolisme des protéines ou un trouble général du métabolisme des minéraux.

Mikulowski, Parsons et Foubert (dans sa thèse) pensent à la possibilité d'une diminution ou une suppression d'une sécrétion interne du rein lui-même. Cette hypothèse est peu satisfaisante et on n'en a ni preuves cliniques, ni expérimentales.

Shipley, Park, Mac Collum, Simmonds, en se fondant sur la valeur du quotient Ca/P dans le sang des malades, ont tenté d'assimiler le rachitisme rénal à cette forme de rachitisme expérimental obtenu en nourrissant des rats blancs avec un régime riche en phosphore et pauvre en calcium, mais, au lieu du facteur alimentaire qui intervient chez le rat en expérience, il faudrait, dans le rachitisme rénal, invoquer un facteur endogène : ce rein malade. Le rein de la néphrite interstitielle, est devenu incapable d'éliminer le phosphore en excès qui s'accumule dans le sang. Cette phosphatémie provoque une hypocalcémie compensatrice, la chute du calcium étant génératrice de rachitisme.

Mais on peut objecter à cette théorie que l'hypocalcémie n'est pas constante dans le rachitisme rénal. Par exemple, dans notre observation I, on observe une hypercalcémie; de même dans une observation de Lightwood. Parfois aussi, la calcémie est normale, à 107 mg. (Lereboullet, Lelong et Bernard), ou 103 mg. dans notre observation IV.

Puis il y a des affections chroniques du rein qui évoluent sans rachitisme, malgré une chute du calcium et une augmentation du phosphore dans le sang.

Lathrop, en 1926, reprend cette théorie : il constate que dans les derniers stades de l'insuffisance rénale, on trouve souvent une phosphatémie élevée avec calcémie abaissée, et il pense que c'est peut-être la chronicité remarquable de l'insuffisance rénale grave déterminant une calcémie basse (59 mg. dans son observation) chez un organisme en voie de croissance qui permet le développement du rachitisme rénal. Les lésions rénales sont telles qu'elles troublent le métabolisme des minéraux; et nous savons qu'il y a un trouble des relations du phosphore et du calcium du sang qui provoque une profonde altération des os. Peut-être ce trouble est-il dû à une rétention des phosphates qui diminue la calcémie.

Marriott et Howland pensent que l'augmentation de la phosphatémie dans la néphrite est due à l'impossibilité pour le rein d'excréter les phosphates. Ils pensent même voir là un des facteurs de l'acidose.

Mitchell, en 1930, lui donne un développement nouveau. Il pense que les modifications osseuses qui apparaissent dans certains cas de néphrite chronique dans la première enfance ressemblent cliniquement à ceux du rachitisme infantile commun; radiologiquement et histologiquement, les modifications apparaissent un peu différentes.

Ses travaux semblent permettre d'affirmer que, dans un type de néphrite caractérisé par une incapacité absolue ou relative des reins à excréter les phosphates endogènes du corps, ces phosphates peuvent être éliminés à travers la muqueuse intestinale.

Il a été démontré qu'une augmentation de la concentration des phosphates dans les aliments, c'est-à-dire dans le contenu intestinal, peut gêner l'absorption du calcium, probablement par la formation de phosphates tricalciques insolubles. Il semble que tout se passe ainsi dans le rachitisme rénal. En conséquence, l'enfant souffrirait d'une véritable carence en calcium. L'enfant doit donc utiliser ses réserves osseuses.

Sendrail et Bézy ont soutenu, en 1933, une théorie qui s'oppose un peu à la précédente et qui fait jouer un rôle essentiel à l'acidose parfois constatée dans le rachitisme rénal.

Les troubles de la phosphatémie sont conditionnés par l'équilibre acide-base. Fetter montre que, dans les néphrites avec acidose, le rein ne formant plus d'ammoniaque, ce sont les phosphates du sang qui doivent assurer la neutralisation des acides en excès.

Donc, la phosphatémie et la calcémie sont indépendantes l'une de l'autre, mais dépendent d'un facteur commun.

L'acidose accompagne toujours le rachitisme grave. Elle est responsable de la décalcification.

Car, d'après Blum et Van Caulaert, le calcium se trouve dans le sang sous deux formes : calcium colloïdal et calcium minéral. S'il y a acidose, il y a excès de CO_2 dans le sang qui amène la disparition du calcium colloïdal (c'est la persistance du calcium ionisé en quantité égale qui préviendrait l'apparition de la tétanie dans le rachitisme rénal, malgré le taux parfois très abaissé de la calcémie).

Les albumines du corps sont ampholytes, c'est-à-dire acides ou bases suivant le milieu. Dans le sang normal, elles sont acides et fixent le calcium. S'il y a acidose, l'albumine devient base et ne fixe plus le calcium qui devient ultrafiltrable.

L'ossification consiste dans l'imprégnation d'une charpente albuminoïde par du carbonate de calcium et du phosphate tricalcique dans certaines conditions acido-basiques. Cette ossification se passe en deux temps :

— Fixation du calcium;

— Transformation.

Pour cela, il faut que les albumines jouent le rôle d'acides. A l'état normal, le tissu acide est neutralisé par les bases du sérum, mais s'il y a acidose, plus de neutralisation, et les albumines du tissu ne pourront jouer le rôle d'acide et fixer le calcium.

Pour la transformation, il faut une prédominance de bases dans le sang, sans quoi on obtient des sels de calcium et des phosphates solubles.

De même cette acidose peut entraîner une décalcification car, s'il y a excès de CO_2 dans le sang, le CO_2 et les acides tissulaires ne sont plus éliminés et agissent sur les bases des tissus pour former des combinaisons calciques plus solubles. Donc, le rachitisme n'est pas dû à une carence en calcium car, même en quantité normale, il ne peut être fixé.

L'imperfection du développement osseux semble plutôt liée à un trouble de l'équilibre acide-base. Ce trouble peut être dû soit à une rétention des phosphates, ce qui rejoint les hypothèses américaines, mais en général c'est l'atteinte de la fonction ammonio-productrice qui joue le rôle essentiel.

Toute lésion rénale chronique et susceptible de provoquer une acidose progressive est ainsi capable de compromettre gravement le métabolisme calcique d'un organisme en état de croissance. Le nanisme rénal serait donc essentiellement une ostéo-dystrophie par acidose.

L'acidose a effectivement été retrouvée dans beaucoup de cas lorsqu'elle a été recherchée.

	RÉSERVE ALCALINE
Sendrail et Bézy	34,7 vol. CO_2 p. 100
Sendrail et Bézy	33,8 —
Debré, Marie, Dayras et Bernard.	44 —
Jonckeere et Leclerq	21,3 —
Elliot	33,4 —
Observation I	47,9 —

Cette théorie est séduisante, mais il faudrait pour pouvoir l'admettre entièrement être sûr de la précession chronologique de l'acidose par rapport aux troubles osseux.

Or, il semble au contraire que l'acidose, ou la baisse de la réserve alcaline qui en est le signe, soit tardive, par conséquent sans valeur comme cause de rachitisme qui, lui,

est souvent très précoce et même antérieur à tous signes rénaux.

De plus, il semble difficile de dire que le nanisme soit purement osseux, car le rachitisme qui lui est souvent associé évolue toujours sur un organisme en voie de croissance.

Ces auteurs semblent donc accorder au rein tout le rôle dans la pathogénie et du trouble de croissance et des phénomènes ostéo-dystrophiques.

Dans notre observation I, il faut noter que, depuis le début de la néphrite — et seulement depuis ce moment-là — le développement statural de l'enfant est resté nul; à douze ans, elle a conservé le poids et la taille d'une enfant de neuf ans. Il y a donc là un argument sérieux en faveur de l'origine purement rénale de l'hypotrophie staturale.

Mais, d'autre part, dans un certain nombre d'observations maintenant même assez nombreuses, on note diverses particularités :

D'abord, le tableau clinique peut ne pas être complet : le nanisme peut être isolé sans rachitisme, comme dans cette observation de Clément, Longuet, Marcel et Gerbeaux :

La lésion rénale semble avoir été causée par une énorme dilatation des uretères et des bassinets, causant une destruction quasi-complète du parenchyme rénal. Probablement cette rétention est due à une lésion congénitale bas-située. Le déficit fonctionnel rénal, important, est resté longtemps latent et ne s'est manifesté que par l'arrêt de croissance à peu près complet depuis l'âge de neuf ans. Azotémie parfaitement tolérée pendant de longs mois. Elle ne se manifeste par de la diarrhée et des vomissements que lorsqu'elle atteint 5,40 g. Mort dans le coma avec urée à 10,76 g.

Les mêmes lésions se retrouvent dans cette observation de Caussade, Vérain et Neimann :

C. G..., huit ans. Ses antécédents sont peu précis : extrait par césarienne un mois avant terme, il a présenté des convulsions

dans la première année, a eu la coqueluche à trois ans; depuis il est resté chétif et hypotrophique.

En juin 1938, il présente une albuminurie avec polydipsie et polyurie (2 litres en vingt-quatre heures). On pose alors le diagnostic de nanisme rénal. Puis l'enfant entre à l'hôpital : son teint est terreux. Il mesure 1 mètre et pèse 14 kg. 100. Il présente une néphrite chronique sévère avec soif intense et pas de troubles de la rétention azotée. Au point de vue urinaire, on relève une polyurie, une albuminurie à 0,29 - 1 gramme, sans sucre ni corps cétoniques. Dans le culot : quelques hématies et polynucléaires et rares cylindres hyalins. Au point de vue humoral, la constante d'Ambard : 0,272. Urée sanguine : 1,18 g. Calcémie : 0,103. Phosphorémie : 0,020. Phénol-sulfone-phtaléine : élimination de 4 p. 100 en soixante-dix minutes. Epreuve de Volhard : dilution et concentration des urines nulle. Tension artérielle : 9 - 6.

L'examen somatique est négatif : pas de déformations osseuses; tout au plus décalcification légère de tous les os.

Radio de la vessie : dilatation des uretères avec coudure en baïonnette. On obtient une légère amélioration par le régime déchloruré.

D'autres auteurs (Debré et Apert entre autres) en ont publié des cas. Debré présente un cas de rachitisme tardif avec infantilisme avec des signes rénaux extrêmement discrets.

Debré, Marie, Dayras et Bernard : un cas présentant deux ordres de troubles :

Des lésions rachitiques considérables avec *genu valgum* bilatéral, nouures épiphysaires malléolaires et radiales.

Arrêt de la croissance à partir de l'âge de dix ans portant sur le développement statural et pondéral. On note un léger degré d'infantilisme. Comme signes rénaux, on relève une albuminurie légère sans cylindrurie, sans troubles fonctionnels appréciables. L'épreuve de dilution et de concentration est normale; au dernier examen, on note une élévation notable de la constante d'Ambard à 0,11.

Ce nanisme peut être accompagné de dysharmonie de la

croissance. On note aussi deux cas de gigantisme (Loeschke et Decourt).

On peut trouver, associés à ce syndrome, des symptômes inattendus :

— Une obésité bien particulière donnant un aspect endocrinien au nanisme, comme dans cette observation de Debré, Marie, Cléret et Messimy :

Il s'agit d'une fillette de onze ans qui a été normale jusqu'à quatre ans. A partir de ce moment-là, troubles de la marche, arrêt de la croissance, fractures multiples. Peu à peu, l'enfant ne peut presque plus bouger. On signale alors une glycosurie de 6,25 g. en vingt-quatre heures. Taille : 1 m. 02. On trouve une disproportion entre le tronc et les membres. Le faciès est normal, mais on note une adiposité anormale du tronc et de la racine des membres : le tronc est recouvert d'un épais manteau graisseux, surtout marqué dans la partie supérieure du thorax. Mais les seins ne sont pas très volumineux. Les régions sous-claviculaires surtout sont matelassées de graisse. En position assise, très forte scoliose à convexité droite. Deux grosses masses graisseuses font saillie, surtout à gauche, dans les fosses lombaires. Mais l'infiltration adipeuse est moins marquée en arrière. Au niveau de l'abdomen, la graisse forme un tablier dans la région sous-ombilicale et infiltre aussi le mont de Vénus.

Aux membres, on remarque le contraste existant entre l'aspect du segment périphérique et celui de la racine des membres. L'hypertrophie ne porte que sur la peau et le tissu sous-cutané du bras et de la cuisse en respectant la partie distale.

Quelques signes de rachitisme. A la radiographie, on voit une décalcification généralisée et une opacité osseuse très diminuée. Dans les urines : albumine, 2,20 g., cylindres granuleux et leucocytes. Présence d'acétone. Dans le sang : urée, 0,36 g. Albumines, 73,71 g. Sérine, 48,38 g. Globulines, 35,33 g. Sérine/globline, 1,9. Lipides totaux, 9,20 g. au lieu de 4 - 5 g. Cholestérine, 2,76 g. Glycémie à jeun, 0.91 g. Calcium, 0,069 g. Phosphore, 0,026 g. Constante d'Ambard, 0,103. La fillette a présenté un choc hyperglycé-

mique (décrit par Fanconi dans son syndrome) au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

— Des dépôts calciques dans les parties molles (Van Creveld) ;

— L'association de diverses lésions congénitales sur laquelle nous avons déjà insisté;

— Une association morbide complexe dans laquelle des troubles de la régulation des glucides viennent s'ajouter au nanisme rénal.

Ceci a été signalé par de Toni et Fanconi en Allemagne et Debré en France. On en a fait un syndrome nouveau différent du nanisme rénal : nanisme néphrotico-glycosurique avec rachitisme hypophosphatémique. On note aussi des troubles de la régulation thermique. A l'heure actuelle, ce syndrome a été intégré dans le rachitisme rénal.

Cette glycosurie peut être interprétée comme un diabète rénal dans lequel la chute du calcium provoque une perméabilité exagérée pour le glucose.

Mais, dans tous les cas (Nobécourt, Debré, Lelong), avec une glycémie et une glycosurie variables, on trouve une épreuve d'hyperglycémie provoquée positive donnant une courbe de type diabétique qui oriente plutôt vers une glycosurie diencéphalo-hypophysaire.

Devant ces faits, doit-on continuer à penser qu'une lésion rénale, installée dès l'abord, peut à elle seule engendrer le nanisme et le rachitisme et tous les troubles que nous venons d'évoquer ?

Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer ces faits. Deux surtout présentent un intérêt : ce sont la théorie parathyroïdienne et la théorie hypophysaire. Mais ces deux théories se rejoignent dans l'hypothèse actuelle de Debré et de ses collaborateurs, déjà mentionnée par Chown, d'une lésion hypophyso-diencéphalique.

Thompson avait déjà signalé la possibilité de la production par les parathyroïdes d'une substance empêchant la croissance.

Dans la théorie parathyroïdienne de Price et Davie, le rachitisme rénal serait l'équivalent chez l'enfant de la maladie de Recklinghausen de l'adulte.

L'hypersécrétion primitive des parathyroïdes, qu'ils supposent être à la base de l'affection, produit la raréfaction osseuse et l'hypercalcémie, la réabsorption tubulaire du calcium en excès lèse les tissus péritubulaires provoquant la néphrite.

Ils se basent sur les hypertrophies parathyroïdiennes observées dans quelques cas (Van Creveld, Chown, Mac Callum, Shelling et Remsen) et sur l'hypercalcémie que l'on trouve parfois. Chez notre malade de l'observation I, on trouve une calcémie légèrement augmentée à 114 - 116 mg.

De même chez cette malade de Lightwood :

Dans un nanisme avec calcinose chez une fillette de vingt-sept mois, reçue à l'hôpital pour retard de croissance, à cinq mois on avait noté une paralysie faciale. A quinze mois, sa taille est de 0 m. 44; son poids de 5 kg. 450, il stagne depuis un an. C'est une naine jaunâtre avec apparence de dix à douze mois et psychisme parallèle. Pas de chapelet costal. La radiale est dure et tortueuse, les artères brachiales et fémorales sont également dures; elles se voient aux rayons X. L'artère rétinienne est à double contour. On note une parésie du droit externe droit et du facial gauche. Urine acide et très albumineuse. Quelques hématies, leucocytes et cylindres hyalins. Dans ses humeurs on trouve une urée sanguine à 1,69 g., du cholestérol en excès, une calcémie et une phosphorémie augmentées. Après quelques jours, la mort survient après une hyperthermie à 38°5.

Chown présente le cas de deux nourrissons :

Il s'agit de deux sœurs qui avaient dès la naissance des déformations osseuses comme on les trouve dans le rachitisme grave. Toutes les deux avaient une hypercalcémie et leurs taux de phosphates du sang étaient normaux. L'une mourut à trois mois, l'autre à six mois. A l'autopsie, on trouve des lésions

rénales qui auraient conduit à la néphrite chronique. Il trouve aussi des lésions de la région diencéphalo-hypophysaire.

Peut-être y avait-il hyperparathyroïdie chez notre malade ? Mais, malheureusement, nous n'avons pas pu pratiquer d'autopsie et voir si les parathyroïdes présentaient des modifications hyperplasiques. Il ne semble pas que l'on puisse néanmoins attribuer un rôle essentiel aux parathyroïdes, car l'hypercalcémie que leur hyperfonctionnement implique est l'exception.

La théorie hypophysaire est basée sur l'association de troubles de la glycorégulation, d'obésité et de lésions hypophysaires trouvées à la nécropsie. Le nanisme et l'infantilisme s'expliquent aisément dans cette hypothèse.

Certains pensent que tous les signes dépendent directement de l'hypophyse, même la polyurie, s'appuyant sur la bonne tolérance chez la malade de Barber, âgée de vingt-cinq ans, dont la polyurie et la polydipsie sont connues depuis l'âge de trois ans, et sur l'absence d'albuminurie au début de ce cas.

Chown et Lee pensent que la polyurie est due en partie seulement à l'insuffisance rénale et que, dans un premier stade, elle est purement endocrinienne, soit diabète insipide vrai d'origine hypophysaire, soit polyurie hyperparathyroïdienne. Par l'hormone parathyrotrope, l'hypophyse est susceptible d'intervenir dans le fonctionnement des parathyroïdes qui réagiraient à leur tour sur les os et sur les reins.

Cette théorie rejoint par là la théorie parathyroïdienne.

Les théories rénales et hypophysaires se rejoignent à leur tour dans l'hypothèse suggérée par R. Debré et ses collaborateurs J. Marie et M[lle] Jammet surtout.

La lésion rénale est, avec le nanisme et un nombre variable suivant les cas d'associations morbides telles que l'obésité, les troubles glucidiques ou les dystrophies d'organes divers, sous la dépendance d'une lésion ou d'un

trouble fonctionnel congénital, cause commune de tous les autres troubles. Cette lésion ou trouble doit être localisée dans la région hypophyso-diencéphalique qui, seule, serait atteinte primitivement. Seule, cette hypothèse expliquerait toutes les particularités : nature congénitale, précocité, nanisme isolé, défaut de parallélisme entre rachitisme et nanisme et les troubles rénaux, associations morbides, caractère familial, les centres diencéphalo-hypophysaires étant régulateurs non seulement du développement général et des divers métabolismes, mais aussi du développement de l'appareil urinaire.

Il semble donc que, dans la grosse majorité des cas, l'ensemble de la maladie doit être considéré comme l'expression d'un trouble particulier, en ce sens que le nanisme et le rachitisme ne peuvent que difficilement s'expliquer par des désordres nutritifs secondaires à une néphrite chronique ordinaire. Ces symptômes semblent constituer un syndrome autonome ayant pour origine une anomalie congénitale. Cependant, il semble que ce syndrome puisse être réalisé à la suite d'une néphrite chronique acquise et, nos deux observations I et II en font foi, pourvu que l'évolution soit lente et suffisamment bien tolérée. Peut-être les infections dont ces malades ont été les objets ont-elles joué un rôle déclenchant vis-à-vis d'une lésion particulièrement latente.

OBSERVATIONS

Nous allons présenter quatre observations inédites qui ont été mises à notre disposition pour l'élaboration de ce travail. Malgré leur caractère un peu disparate, chacune présente un intérêt réel que nous allons nous efforcer de mettre en lumière.

Observation I

(du Service de Clinique médicale infantile.
Par MM. Fontan, Verger, Bentégeat et Mouliès)

M... (Josette) a présenté en 1942, à l'âge de dix ans, une néphrite aiguë à la suite d'un impétigo étendu de la face et des membres. Cette néphrite s'est caractérisée principalement par de volumineux œdèmes et une albuminurie massive atteignant 15 grammes. Elle a nécessité une hospitalisation d'environ deux mois, puis l'enfant, en apparence guérie, a repris ses occupations scolaires sans être soumise à une surveillance médicale régulière pendant près de deux ans.

En avril 1944 apparaît un *genu valgum* bilatéral qui s'aggrave rapidement, rend bientôt la marche et la station debout très difficiles et provoque deux mois plus tard l'hospitalisation de l'enfant, alors âgée de douze ans.

L'examen (juin 1944) révèle tout d'abord chez une enfant chétive et de petite taille (taille, 1 m. 26; poids, 21 kilogrammes, taille et poids d'une enfant de neuf ans), un *genu valgum* bilatéral dont l'angle reste inférieur à 160° et qui s'accentuera d'ailleurs sensiblement pendant le séjour de l'enfant à l'hôpital (juin-octobre 1944).

On constate également l'existence de bourrelets épiphysaires

manifestes au niveau des poignets et des cous-de-pied; l'examen clinique du squelette est négatif; il n'y a ni chapelet costal, ni déformations craniennes, ni rachidiennes.

Les radiographies osseuses révèlent un élargissement modéré des extrémités diaphysaires, sans déformation en cupule; leurs limites, en regard des cartilages de conjugaisons, sont floues et finement frangées ou déchiquetées sans « bordure » appréciable; les noyaux épiphysaires des os longs ou du massif carpien ne sont pas retardés dans leur développement; le corps même du bulbe des os longs présente une trabéculation imprécise et par places un aspect finement et irrégulièrement aréolaire, comme grignoté, vermoulu, qui retient l'attention.

D'autre part, l'enfant est pâle et les téguments présentent une teinte jaunâtre et terreuse, très remarquable. L'haleine est fétide, d'odeur franchement ammoniacale; il n'y a, par ailleurs, ni céphalée, ni troubles digestifs ou nerveux. Nous noterons enfin que cette enfant est d'intelligence vive et ne présente encore aucun signe de développement pubéral.

Les examens pratiqués dans le but d'explorer le fonctionnement rénal donnent les résultats suivants :

Il existe une albuminurie permanente de 0,30 g. à 1 g. par litre; l'examen du culot urinaire, très pauvre, montre l'absence de cylindrurie et de pyurie. Les urines sont pâles à reflets verdâtres; la quantité émise varie entre 1 et 2 litres en vingt-quatre heures. L'urée sanguine, très élevée lors des premiers examens pratiqués en régime déchloruré et surtout de restriction azotée mal conduite (2,80 g. - 2,90 g.) et d'ailleurs d'une latence clinique parfaite, s'abaisse sous l'influence d'une rechloruration modérée (5 g. environ *pro die*) et d'une restriction azotée très stricte, à 1,30 g., 1,05 g. et finalement 0,90 g. après deux mois d'une diététique sévère. On verra ultérieurement l'azotémie remonter à 1,50 g., lorsque la bouffissure de la face et l'élévation insolite de la tension artérielle nécessiteront le retour au régime déchloruré.

Il n'existe pas d'œdèmes en régime déchloruré. Après plusieurs semaines d'une rechloruration modérée du régime, une légère bouffissure du visage apparaît, sans d'ailleurs d'augmentation insolite du poids, et la tension artérielle, jusque-là subnormale (13 - 9) s'élève sensiblement à 14 - 11; le retour

au régime déchloruré, avec étude des éliminations chlorurées quotidiennes, met en évidence une forte rétention chlorurée surtout sèche; l'enfant ne se met en effet en équilibre chloruré que le douzième jour de l'épreuve, éliminant ainsi près de 60 grammes de chlorure de sodium et ne perdant que 2 kilogrammes environ de poids; simultanément la tension artérielle tombe à 13 - 8 et la bouffissure de la face disparaît.

Le taux de la cholestérolémie est de 1,85 g. par litre. Le dosage des protides plasmatiques pratiqué à deux reprises a donné les résultats suivants :

	Premier examen (juin 1944)	Deuxième examen (septembre 1944)
Protides totaux.	65 g. p. 1.000	85 g. p. 1.000
Sérine	45 g. —	61,20 g. —
Globuline	20 g. —	24 g. —
Sérine/globuline.	2,2	2,51

Le dosage également pratiqué de la calcémie et de la phosphatémie a donné les chiffres suivants :

	Premier examen (juin 1944)	Deuxième examen (septembre 1944)
Calcémie	114 mg. p. 1.000	115 mg. p. 1.000
Phosphatémie.	43 mg. —	66 mg. —
Phosphatases.	1,9 unités	7,44 unités

Lors de ce deuxième examen, le dosage de la réserve alcaline donna le chiffre suivant de 47,98 volumes de CO_2 pour 100 de plasma (Van Slyke).

Nous signalerons enfin pour terminer que l'examen hématologique montrait une anémie notable (2.800.000 hématies avec 70 p. 100 d'hémoglobine) et l'examen ophtalmologique l'absence de lésion du fond d'œil.

L'élimination de la phénol-phtaléine ne dépassait pas 7 p. 100.

L'enfant est décédée brusquement trois jours après sa sortie de l'hôpital.

Observation II

(observation personnelle de MM. P. Broustet et L. Pouyanne)

Le jeune T... est âgé de treize ans lorsqu'il se présente pour la première fois à la consultation du Professeur agrégé Broustet, en avril 1940.

Depuis l'hiver 1939-1940, il est fatigué, il a eu de temps en temps de la température que l'on n'a pas expliquée, il a maigri. Jusqu'à cette année, il n'avait pas eu de maladie importante; on a seulement noté dans son passé une coqueluche à six mois, une rubéole et une rougeole.

A l'examen, cet enfant se présente avec une taille bien au-dessous de celle que comporterait son âge : il a la taille d'un enfant de onze ans. Il a d'ailleurs toujours été un peu au-dessous de la taille de son âge, mais, jusqu'à l'an dernier, il avait une bonne allure physique. Au contraire, nous sommes maintenant frappé par la pâleur de cet enfant. Dans son sang, on trouve cependant 90 p. 100 d'hémoglobine. L'ensemble de l'examen, à part la petite taille, est normal. A noter que l'on trouve chez cet enfant une tension artérielle un peu élevée à 15 - 8. Nous faisons pratiquer la recherche de l'albumine dans les urines; le taux en est de 1,50 g. et l'urée sanguine atteint 1,65 g. En outre, le culot urinaire contient des hématies et des cylindres. Nous donnons à l'enfant un régime hypoazoté et une médication à base d'extraits de reins et de cachets diurétiques.

Il nous revient en novembre 1940 un peu mieux. Cependant, il est fatigué dès qu'il s'agite et doit, à peu près constamment, rester au repos. L'albuminurie a été régulièrement recherchée et elle n'a jamais cessé d'exister à un taux élevé, entre 1 g. et 2 g. La tension artérielle reste à 15 - 9.

Au mois d'avril 1941, le malade devient plus fatigué, il est essoufflé; l'urée sanguine atteint 1,91 g. et l'albuminurie 1,60 g.; il a toujours des cylindres granuleux et des hématies dans l'urine. A ce moment apparaît un smptôme nouveau, un *genu valgum* se développe avec une rapidité extrême, à tel point qu'il gêne le malade dans sa marche, ses genoux s'entre-choquant l'un l'autre. Au contraire, la bicyclette est possible

sur quelques mètres. Le malade est d'ailleurs à ce moment soumis à l'examen du Professeur agrégé Pouyanne.

En février 1942, le petit malade est toujours dans le même état clinique; cependant, son azotémie monte très sensiblement et atteint le taux de 4 g. par litre.

En juillet 1942, malgré cela, l'aspect extérieur n'est pas très sensiblement modifié, l'enfant n'a pas maigri, n'a pas d'œdèmes. Il a toujours un facies vieillot et le même aspect un peu rabougri. La tension artérielle est toujours à 15 - 9.

En novembre 1942, la situation s'aggrave, le malade devient plus fatigué, perd son appétit qui, malgré son azotémie, était conservé, commence à vomir de temps en temps. L'albuminurie est à 1,10 g., l'urée à 3,80 g.

Nous avons appris la mort de cet enfant dans les premiers jours de 1943, au cours d'un coma.

Observation III

(du Service de Clinique médicale du Professeur Dupérié.
Par MM. Dupérié, de Lachaud et M^lle^ Rougier)

H... (Suzanne), trente-deux ans, est amenée à l'hôpital pour syndrome de convulsions et état précomateux, le 4 janvier 1939.

Au cours d'une première grossesse, en mars 1931, on a trouvé une albuminurie élevée à 8 g. Evolution sans éclampsie et naissance d'un enfant normal par césarienne basse.

En 1934, au cours d'une deuxième grossesse, on trouve un B.-W. positif; on essaie une cure par le sulfarsénol qui est arrêtée après la constatation d'une albuminurie à 0,60 g. Accouchement à terme, encore après césarienne basse.

Depuis lors, l'albuminurie est permanente à des taux variables. Hypertension légère. La malade continue une vie normale. Mais, depuis un mois, apparition de certains symptômes : sensation générale de lassitude, de torpeur; crampes musculaires nocturnes, doigts morts, cryesthésie, inappétence, bourdonnements d'oreilles, mouches volantes avec crises soudaines et répétées d'amaurose qui alarment la malade. Son teint est pâle cireux. Elle remarque une légère bouffissure de la face le matin. Puis les symptômes s'aggravent : la tension artérielle

monte, des vomissements apparaissent avec de la dyspnée et des secousses musculaires. Puis des convulsions surviennent qui déterminent son entrée.

Décès le 7 janvier 1939, au cours d'un syndrome de coma urémique.

Ses antécédents sont peu connus. Elle a peu été malade dans l'enfance, pas de fausses couches. Elle a deux enfants vivants et bien portant.

La malade était de petite taille (1 m. 50 environ), ses extrémités étaient exiguës. Son bassin rétréci, cause de deux césariennes, était le signe d'un rachitisme accentué.

L'évolution impose le diagnostic d'urémie nerveuse convulsivante et comateuse. Mais on notait diverses particularités neurologiques au cours de ce coma : inégalité pupillaire avec mydriase de l'œil gauche; paresse du réflexe photomoteur des deux pupilles avec réflexe normal à l'accommodation; réflexes tendineux exagérés, clonus des rotules et des deux pieds.

Ces signes aiguillent vers l'atteinte du névraxe par une syphilis déjà signalée d'ailleurs.

Examens de laboratoire :

Sang. — Réactions de Hecht et de Meinicke négatives, réaction de Kahn positive. Azotémie : 1,70 g. Lipides totaux : 6,15 g. Cholestérol : 1,97 g. Protéines totales : 73,30 g. p. 1.000. Sérine : 52,60 g. Globuline : 19,70 g. Sérine/globuline = 2,6. Glucose : 1,25 g. Chlore total : 3,47 g. Chlore globulaire : 2,08 g. Chlore plasmatique : 3,90 g. Chlore globulaire/chlore plasmatique = 0,53.

Urines. — Albumine : 2,80 g. Chlorures : 4 g. Culot : assez nombreuses hématies, quelques polynucléaires, cylindres granuleux, staphylocoques et bâtonnets.

Liquide céphalo-rachidien : 73 éléments au mm^3. Lymphocytose. Albumine : 0,80 g. Chlorures : 8 g. Glucose : 0,68 g. Urée : 1,50 g. Réaction de Hecht positive. Benjoin colloïdal : 22.222.221.00000.

Formule sanguine. — Polynucléaires neutrophiles : 77. Lymphocytes : 22,5. Monocytes : 0,5.

On note en plus un souffle mitro-aortique.

Il y avait donc, en définitive, une insuffisance fonctionnelle grave du rein et une syphilis nerveuse associées.

A l'autopsie, on trouve :

Un cœur normal;

Un foie de dimensions normales, de coloration pâle;

Au niveau des reins : le gauche pèse 15 g.; atrophie scléro-adipeuse avec quelques petits kystes sous-capsulaires; le droit pèse 80 g., surcharge adipeuse du bassinet; les deux ont une surface irrégulière lobulée, un peu ficelée qui donne l'aspect de rein fœtal.

Au microscope. — Rein gauche : le parenchyme rénal est très réduit, comprenant une zone très superficielle corticale et sous-corticale. Cette zone comprend uniquement des tubes dilatés juxtaposés remplis de cylindres. La préparation a l'aspect de vésicules juxtaposées; dans la zone sous-capsulaire, on trouve une sclérose interstitielle enserrant les tubes, des zones fibreuses contenant des vaisseaux à parois épaissies. Les parois vasculaires sont altérées avec prolifération de l'endothélium qui peut obstruer la lumière. La capsule est épaissie. On note la grande rareté des glomérules : on n'en trouve de très rares que dans la zone profonde du bassinet déformé. Là, les tubes sont transformés en cordons cellulaires pleins.

Rein droit : il est très altéré, mais moins que le gauche. La capsule est épaissie, adhérente. Dans la zone sous-capsulaire, il y a beaucoup de tubes dilatés et quelques plages de formation vésiculaire. On trouve un kyste à contenu albumineux entouré d'un tissu scléreux infiltré de cellules lymphocytoïdes.

Ces formations sont assez nombreuses sous la capsule : tissu interstitiel développé, riche en cellules, noyaux allongés de fibroblastes, cellules lymphocytoïdes isolées ou réunies en amas plus ou moins conglomérés. Dans ces territoires, les tubes sont ou aplatis ou en forme de kystes. Les zones normales sont rares. Le glomérule est ou un peu infiltré de sclérose ou en état de dégénérescence hyaline. De plus, lésions vasculaires : hypertrophie de la tunique moyenne, les vaisseaux sont parfois obstrués. Donc, il y a des lésions anciennes et d'autres encore évolutives.

Foie : lésions discrètes, légère fibrose périportale avec infiltration des cellules rondes.

Centres nerveux : pas de lésions.

Ces constatations anatomo-pathologiques montrent qu'il s'agit d'un processus très ancien datant des premiers jours de la vie, et même de la période fœtale : il s'agit d'une aplasie rénale congénitale. Ce processus a frappé les deux reins inégalement, il a permis une survie prolongée de la malade, et nous pensons que la syphilis a eu un rôle primordial pour la faire verser dans l'insuffisance rénale. Cette syphilis, d'acquisition probablement récente, montre son action sur le rein dans le caractère évolutif de certaines lésions du rein droit, bien différentes de celles qui atteignent le rein gauche.

Observation IV

(observation de M. Pouyanne dans le Service de Clinique chirurgicale des enfants)

E... (Robert), seize ans et demi, entre à l'hôpital pour être opéré de *genu valgum* par le Professeur agrégé Pouyanne.

L'enfant est né à terme, très beau. Il a été nourri au lait Dryco; jusqu'à six mois il a très bien poussé et, à partir de cet âge, où on a voulu commencer à le faire manger, il refuse la nourriture. Il n'acceptait volontiers que les biberons d'eau bouillie. A partir de cette époque, il reste toujours petit pour son âge.

Sa mère a remarqué qu'il buvait toujours énormément, même de l'eau sale lorsqu'on voulait l'empêcher de boire. Il urine beaucoup, une urine pâle. Il s'est mouillé la nuit jusqu'à douze à treize ans.

Il était très constipé.

Il a marché à dix-sept mois. Sa dentition a été tardive; il a parlé correctement à quatorze mois.

A l'âge de sept ou huit ans, il voit le Docteur Malaplate, à Pau, qui trouve un peu d'albumine (0,25 g.) et qui l'adresse au Professeur agrégé Pouyanne pour un *genu valgum* bilatéral très important. Il est opéré à dix ans d'une ostéotomie de

redressement. Le *genu valgum* ayant récidivé à gauche, il est de nouveau opéré en 1943.

Le *genu valgum* gauche se reproduisant encore, il vient à l'hôpital pour subir une nouvelle intervention.

Il a reçu un traitement par les extraits hypophysaires qui a été sans action. Il a été un peu amélioré par les rayons ultra-violets.

A l'examen, on trouve un enfant de faciès un peu vieillot, au teint terreux, très petit pour son âge (taille : 1 m. 33; poids : 32 kilogrammes). Son intelligence est normale. Il a un développement génital un peu retardé . On note un certain degré d'hypospadias.

Au niveau des membres supérieurs, on ne trouve pas de déformations ni de nouures épiphysaires. Au niveau du membre inférieur droit, on ne trouve pas de déviation latérale perceptible. Le fémur présente une courbure à concavité antérieure.

A gauche, la cuisse fait un angle de 50° avec la jambe; le fémur fait une coudure à concavité externe, puis direction normale. On ne trouve aucun trouble articulaire.

A la radiographie : on ne trouve qu'une décalcification générale pas très importante de la diaphyse et des épiphyses des os longs.

Dans les urines : diurèse de 1 l. 200 en vingt-quatre heures; urines jaune clair limpides; pH : 5,8; densité : 1.004.

Albumine : 0,25 g. Cette albuminurie existe irrégulièrement depuis qu'elle a été décelée.

Glucose : traces. Chlorures : 3,30 g. Culot : quelques cellules vésicales et urétérales, pas de germes, ni de pus.

Sang : urée avant l'intervention : 0,80 g.; après l'intervention : 1,15 g. Phosphore minéral : 0,057 mg. Phosphatases : 5,20 unités Bodanski. Calcium : 0,101 mg.

Epreuves fonctionnelles rénales : constante d'Ambard : 0,64; phénol-sulfone-phtaléine : traces indosables en soixante-dix minutes.

L'enfant quitte l'hôpital après intervention. Nous nous réservons de pratiquer un examen radiologique de ses voies urinaires lors de son retour pour ablation de son plâtre.

Commentaires

Notre observation I nous semble présenter un réel intérêt du fait de certaines particularités remarquables que nous avons d'ailleurs déjà signalées au cours de notre exposé.

D'abord, et ceci est particulièrement important, il s'agit sans aucun doute d'une néphrite chronique azotémique acquise, consécutive à une néphrite aiguë impétigineuse remontant à deux ans auparavant. Ce fait est exceptionnel, nous y avons déjà insisté; encore que nous ne sachions pas, il est vrai, faute d'autopsie dans ce cas, s'il n'y avait pas des lésions congénitales latentes du rein qui se sont révélées à l'occasion de l'infection cutanée tardive. D'autre part, l'arrêt de croissance de l'enfant date du début de sa néphrite exactement. C'est là un argument sérieux en faveur du rôle direct de l'insuffisance rénale dans le mécanisme des troubles de la croissance osseuse; la radiographie est très caractéristique du rachitisme rénal classique, présentant l'aspect en « nid d'abeilles » décrit par Parsons. Enfin, nous noterons l'hypercalcémie et la phosphorémie normale, ce qui montre bien, l'une et l'autre, l'inconstance du syndrome humoral classique au cours du rachitisme rénal; l'acidose elle-même était peu marquée.

Notre observation II, encore qu'incomplète, nous montre un syndrome clinique très classique. Là aussi, nous relevons, sans pouvoir l'affirmer, la vraisemblance d'une néphropathie acquise toxi-infectieuse à l'origine du rachitisme rénal; l'albuminurie importante, les hématies et les cylindres constamment retrouvés dans le culot et traduisant un processus inflammatoire actif, paraissent bien en faire foi.

Notre observation III est bien particulière, car elle concerne un sujet parvenu à l'âge adulte. L'évolution de la maladie a été, dans ce cas, particulièrement lente, se prolongeant plus de trente ans, et la néphropathie congénitale

longtemps ignorée. Il faut sans doute rattacher la dystrophie staturale et le rachitisme tardif, d'ailleurs limité à la production de déformations pelviennes; l'albuminurie constatée au cours de chaque grossesse vient seule témoigner de cette lésion rénale pendant plusieurs années. Plus tard, une syphilis d'acquisition plus ou moins récente vient associer aux altérations congénitales du rein des lésions inflammatoires sévères qui précipiteront le dénouement.

Dans notre observation IV, nous soulignons le contraste évident entre la gravité du syndrome dystrophique osseux et la hausse relativemnt modérée encore de la rétention azotée, dont l'action directe sur le mécanisme du rachitisme pourrait être ainsi discutée. Il est vrai qu'aux deux épreuves, constante d'Ambard et phénol-sulfone-phtaléine, l'insuffisance fonctionnelle des reins se montrait des plus sévère. Là encore, on retrouvait un syndrome humoral différent du syndrome classique: s'il existait une augmentation notable du phosphore sanguin, la calcémie restait normale. Il faut noter enfin que l'enfant a pu supporter trois interventions chirurgicales sans qu'il en résulte d'aggravation importante de son état; le fait est contraire aux données classiques qui insistent sur la fragilité extrême de ces sujets, et la contre-indication formelle chez eux de toute intervention chirurgicale.

CONCLUSIONS

I. — Le rachitisme rénal paraît, dans la grosse majorité des cas, en rapport avec une néphropathie congénitale, réalisant une rétention azotée pure, remarquable par son évolution très lente, pouvant exceptionnellement permettre au sujet d'atteindre l'âge adulte, et sa latence clinique prolongée.

II. — Parfois pourtant, comme en font foi, après cinq à six autres retrouvées dans la littérature, nos observations I (avec certitude) et II (avec vraisemblance), une néphrite chronique azotémique d'origine toxi-infectieuse, impétigineuse par exemple, peut réaliser le tableau complet du rachitisme rénal; il suffit que l'azotémie qu'elle provoque soit à marche lente et tolérée un temps suffisamment long.

III. — Une infection seconde néphrotrope, la syphilis par exemple (observation III), peut venir se greffer sur la néphropathie congénitale caractéristique du nanisme rénal et précipiter brutalement l'évolution d'une insuffisance rénale jusque là remarquablement lente et bien tolérée.

IV. — Le nanisme est classiquement considéré à l'heure actuelle comme sous la dépendance d'un facteur endocrinien, dont les rapports sont mal précisés avec la néphrite, mais ne relèverait pas en tout cas directement de l'insuffisance rénale. Il faut pourtant noter dans nos observations I et II cet arrêt de la croissance à peu près contemporain du début de la néphrite azotémique en cause.

V. — S'il est difficile en tout cas de ne pas rattacher directement le développement du rachitisme à l'insuffisance fonctionnelle du rein, il faut convenir que la gravité des déformations osseuses n'est pas toujours en rapport avec le degré de celle-là, pour autant il est vrai que l'élévation de l'azotémie en est un témoin fidèle et absolu; notre observation IV, où l'on voyait coïncider un *genu valgum* bilatéral sévère et récidivant avec une azotémie relativement modérée, est caractéristique à cet égard.

VI. — Le syndrome humoral classique, hyperphosphatémie - hypercalcémie - acidose, du rachitisme rénal est loin d'être constamment retrouvé. Si l'hyperphosphorémie existait, d'ailleurs très légère et inconstante, dans les deux cas où elle fut recherchée, la calcémie se montrait soit normale (observation IV), soit même élevée (observation I). Quant à l'acidose, elle restait des plus légère (48 vol. de CO_2 p. 100) chez la malade de l'observation I.

Le mécanisme suivant lequel l'insuffisance fonctionnelle des néphropathies avec rétention azotée détermine le rachitisme n'a pas encore reçu, semble-t-il, d'explication vraiment satisfaisante.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*

R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 26 Juin 1945.

Le Recteur,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Apert. — Le rachitisme rénal tardif. *Nourrisson*, mai 1932.
2. Apert. — Les altérations osseuses dans les néphrites chroniques atrophiques infantiles, nanisme rénal. Pseudo-rachitisme rénal. *Presse Médicale*, 9 mai 1928.
3. Apert et Bréhier. — Deux observations de nanisme rénal sans déformations osseuses (nanisme rénal fruste). *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 9 février 1934.
4. Apert, Bréhier et Ferroir. — Nanisme rénal avec rachitisme tardif. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 9 février 1934.
5. Apert. — Nanisme rénal et gémellité. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 9 février 1934.
6. Apert et Baillet. — Néphrite atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformations osseuses. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 26 juin 1931.
7. Barber. — Bone deformities of renal dwarfism. *The Lancet*, janvier 1920.
8. Barber. — *Quartery Journ. of Med.*, 1921, t. XIV.
9. Bennett. — Modifications du calcium sanguin dans l'insuffisance rénale. *Congrès Insuffisance rénale*, Evian, 1933.
10. Bennett. — *The Lancet*, 1933.
11. Blum, Delaville et Van Caulaert. — Sur la pathogénie du rachitisme. *Presse Médicale*, 17 juin 1925.
12. Brockmann. — *British Journ. of Surg.*, 1926, XIV, 364.
13. Caussade, Vérain et Neimann. — Sur trois variétés de nanisme rénal. *Arch. Méd. Enf.*, avril 1940.
14. Cockayne et Lee Lander. — Rickets following acute nephritis. *Arch. Dis, Child.*, 1932, VII, 321.
15. Clément (R.). — Nanisme rénal et rachitisme rénal. *Presse Médicale*, avril-mai 1941, p. 447-483.
16. Cola (A.). — Contribution à l'étude du syndrome humoral du rachitisme. Thèse, Toulouse, 1929.
17. Comby. — Revue générale. *Arch. Méd. Enf.*, 1913, p. 131.
18. Clément (R.), Longuet (Y.), Marcel et Gerbeaux. — Nanisme rénal et malformations des voies urinaires. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 25-26, 1942.
19. Debré, Marie, Cléret et Messimy. — Rachitisme tardif avec néphrite chronique et glucosurie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, mai 1934; *Arch. Méd. Enf.*, octobre 1934.
20. Debré, Marie, Dayras et Bernard. — Rachitisme tardif avec nanisme et néphrite chronique, *Bull. Soc. Péd.*, 1935, p. 15.

21. Debré, Nachmansohn, Marie et Bidou. — Nanisme rénal. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 22 janvier 1937.
22. Debré, Marie, Mignon et Cléret. — Sur une maladie caractérisée par l'association d'une néphrite chronique azotémique, d'un arrêt de croissance, d'une hépato-splénomégalie considérable, de lacunes osseuses et de troubles thermiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 mai 1937.
23. Debré, Marie et Jammet. — La néphrite chronique atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformations osseuses (nanisme rénal) et les syndromes connexes. *Presse Médicale*, 19 juin 1937 et 30 juin 1937.
24. Debré et Marie. — Néphropathie chronique congénitale du nourrisson avec glycosurie, hépatomégalie et retard du développement. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 22 juillet 1938.
25. Debré, Marie et Jammet. — L'insuffisance rénale dans la néphrite atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance. *Journ. Méd. Paris*, 15 décembre 1938.
26. Deglas. — Ostéopathies multiples chez un enfant atteint de néphrite chronique. *Bull. Soc. Pédiat.*, 21 février 1933.
27. Derot. — Le nanisme rénal. *La Science médicale pratique*, 15 décembre 1933.
28. Dupérié, de Lachaud et M^lle^ Rougier. — *C. R. Soc. Anatomo-clinique de Bordeaux*, janvier 1941.
29. Elliot. — Renal rickets, report of case. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 11 mars 1933.
30. Ellis. — Renal rickets following acquired nephritis. *Arch. of Dis. in Childhood*, février 1933.
31. Ellis et Evans. — Renal dwarfism. *Quartery Journ. of Med.*, 1933, II, 231.

Encyclopédie médico-chirurgicale. — Le rein. Nanisme rénal.

32. Fanconi. — Der nephretisch, glycosurische zwergwuchs mit hypophosphatänischer rachitis. *Deutsche Med. Woch.*, 17 juillet 1936.
33. Fetter. — Gravimetric estimations of phosphates of the blood. *Arch. of Int. Med.*, 1923, p. 413.
34. Foubert. — Le nanisme rénal. Thèse, Paris, 1927.
35. Garot. — Le rachitisme rénal du nourrisson. *Revue franç. de Pédiatrie*, 13, 1937.
36. Glaser. — *Jahrb. f. Kinderh.*, 87 : 95, 1918.
37. Grenet, Gautheron et Saulnier. — Un cas de nanisme et de rachitisme rénal. *Arch. Méd. Enf.*, avril 1940; *Bull. Soc. Péd.*, 1939-1940, n° 8.
38. Guye et Rutishauser. — Considérations sur l'ostéodystrophie rénale. *Presse Médicale*, 17 décembre 1940.
39. György. — *Jahrb. f. Kinderh.*, 120 : 266, 1928.
40. Hellendall, — *Arch. f. Kinderh.*, 22 : 61, 1897.

41. Hunt. — Renal infantilism. *Amer. Journ. of Dis. Childr.*, 1927, 34 : 234.
42. Hutinel et Harvier. — Dystrophie ostéomusculaire avec nanisme. *Arch. Méd. Enf.*, 1912.
43. Hutinel. — Les néphrites dans la syphilis héréditaire infantile. *Arch. Méd. Enf.*, octobre 1922.
44. Jammet. — Le syndrome de nanisme rénal. Thèse, Paris, 1936.
45. Jammet. — Néphrite chronique atrophique de l'enfance. *Gaz. Méd. France*, 15 novembre 1937.
46. Jonckeere et Leclerq. — Un cas de syndrome ostéorénal, son diagnostic. *Le Scalpel*, juillet 1934.
47. Kurt et Von Kayser (G.). — *Acta Paediatrica*, 30 décembre 1939.
48. Kidd. — *Practitioner*, 29 : 104, 1882.
49. Lathrop. — Renal dwarfism. *Arch. of Int. Med.*, 1926, t. 38.
50. Lelong. — Nanisme rénal précoce avec rachitisme, troubles thermiques, hépatomégalie et glycosurie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 8 juillet 1938.
51. Lesné, Oberling et Launay. — Etude clinique et histopathologique d'un cas de nanisme au cours d'une néphropathie chronique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 29 mai 1936.
52. Lereboullet, Lelong et Bernard. — Sur un cas de nanisme rénal avec polyurie, polydipsie et exophtalmie. *Bull. Soc. Péd.*, juin 1938.
53. Levesque. — Deux problèmes touchant le rachitisme : rachitisme rénal et rachitisme tardif. *Bull. Méd. Paris*, 28 janvier 1939.
54. Lightwood. — *Arch. of Int. Med.*, 1936, 38 : 612; *Arch. Dis. Child.*, août 1932.
55. Mach et Rutishauser. — Un cas d'ostéodystrophie rénale de l'adulte. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, mars 1938.
56. Mach et Rutishauser. — Les ostéodystrophies rénales. Etude expérimentale et anatomo-clinique des lésions osseuses au cours des néphrites. *Helvetica Medica Acta*, 1937, n° 4.
57. Marfan. — La néphrite chronique de l'enfance. *Presse Médicale*, 27 avril 1901.
58. Marriott, Mc Kim et Howland. — Phosphate retention as a factor in the production of acidosis in nephritis. *Arch. Int. Med.*, 18 novembre 1916.
59. Miller et Parsons. — *British Journ. of Child. Dis.*, 9 : 289, juillet 1912.
60. Mitchell. — *Acta Pediatrica*, 1930, II, 352.
61. Mitchell. — Nephrosclerosis (chronic intestinal nephritis) in childhood with special reference to renal rickets. *Amer. Journ. of Dis. Child.*, juillet-août 1930.
62. Mitchell et Guest. — Certains aspects de la sclérose

rénale de l'enfance. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1931, 97.
63. Nobécourt, Cathala, Briskas et Morel. — Grand rachitisme hypotrophique et ostéomalacique avec hépato-splénomégalie, glycosurie, albuminurie, hypophosphatémie et acidose (syndrome de Fanconi). *Arch. Méd. Enf.*, avril 1938.
64. Nobécourt. — Biodynamisme. Novembre 1936.
65. Nobécourt et Martin. — Néphrite chronique hypotrophique staturale et syphilis héréditaire. *Bull. Soc. Péd.*, 19 mars 1929.
66. Nils Faxen. — *Acta Pediatrica*, 18 mars 1932.
67. Parsons. — *British Med. Journ.*, London, 2 septembre 1911.
68. Paterson. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, juin 1920.
69. Parsons. — *Arch. Dis. Childhood*, février 1927.
70. Prévôt. — Thèse, Paris, 1921.
71. Price et Davie. — *Brit. Journ. Surg.*, XXIV, 1937.
72. Rathery et Derot. — Les maladies des reins en 1937. *Paris Médical*, 16 octobre 1937.
73. Rathery et Derot. — *Revue générale*, 20 octobre 1934.
74. Revue générale. — Le nanisme rénal. *Arch. Méd. Enf.*, mars-avril 1940.
75. Rutishauser. — Ostéodystrophie néphrogène. *Ann. d'Anat. path.*, 1936, 13.
76. Russel et Barrie. — *The Lancet*, 17 octobre 1936.
77. Sansineana et Llombart. — Un cas de rachitisme rénal familial. *Rev. franç. de Pediatrie*, 1937, p. 502.
78. Sequeira. — *Rep. Soc. Study Dis. Child.*, 1 : 17, 1901.
79. Sendrail. — Le nanisme rénal. *Toulouse Méd.*, 15 juin 1928.
80. Sendrail et Bézy. — Ostéodystrophie d'origine rénale. *Toulouse Méd.*, 1932, p. 732.
81. Sendrail et Bézy. — Sur l'interprétation pathogénique du nanisme. *Arch. Méd. Enf.*, juillet 1933.
82. Seringe. — Les néphrites chroniques de l'enfance. *Gaz. Méd. France*, 15 novembre 1938.
83. Seringe. — Nanisme rénal. *Gazette des Hôp.*, 1941, p. 21-30.
84. Shoenthal et Burpee. — *Amer. Journ. of Dis. Child.*, mars 1930, p. 517.
85. Sturzenegger. — *Annales Paediatrici*, avril 1939.
86. Shipley, Park, Mac Collum et Simmonds. — *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1922, 23 : 91.
87. Taddei. — Le rachitisme rénal. Thèse, Paris, 1942.
88. Taylor. — *Minnesota Med.*, 3 : 481, 1920.
89. De Toni. — *Acta Paediatrica*, 1933, p. 1169.
90. Van Creveld. — Le rachitisme rénal. *Rev. franç. de Pédiatrie*, 1937, 13, n° 3.
91. Wesselow. — The immediate prognosis in nephritis. *The Lancet*, 1923, II, 163.
92. Wesselow. — Inorganic constituants of the blood in certains pathological conditions. *The Lancet*, 1924, I, 1099.

Bordeaux. — Imprimerie E. Drouillard, place de la Victoire, 3.